

特表平7-509467

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)10月19日

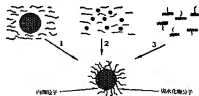
(51) Int. Cl.*	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 51/00	A D U		
45/00	A B C	8415-4C	
47/48	Z	7433-4C	
		8415-4C	
		9051-4C	
			A 6 1 K 43/ 00
			48/ 02
			A D U
			B
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願平6-504662	(71) 出願人	ザ ゼネラル ホスピタル コーポレーション
(86) (22) 出願日	平成5年(1993)7月21日		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボストン フルーツ ストリート 55
(85) 翻訳文提出日	平成7年(1995)1月20日	(72) 発明者	バビソフ ミカーイル アイ
(86) 国際出願番号	P C T / U S 9 3 / 0 6 8 4 8		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボストン #15 ハウスーン プレイス 9
(87) 国際公開番号	W O 9 4 / 0 2 0 6 8	(72) 発明者	ブラディ トーマス ジェイ
(87) 国際公開日	平成6年(1994)2月3日		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウィンチェスター ローソン ロード 10
(31) 優先権主張番号	9 1 7 , 7 0 7	(74) 代理人	弁理士 吉田 研二 (外2名)
(32) 優先日	1992年7月21日		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リンパ組織への薬物輸送システム

(57) 【要約】

動物の診断または治療のための物質。物質は、検出可能かまたは治療上活性がある剤を含み、剤がターゲット指向部位に連結されている担体に連結されており、それによって剤がターゲット指向部位が存在しない場合よりも、より大きな度合いで動物のリンパ系に蓄積する。



請求の範囲

1. 物質が抽出可能または生物活性のある高を、前記剤がターゲット指向部位に選択的に作用する状態に維持されているか、または当該剤が選択的に作用する状態に維持されているか、それによって前記剤が、前記ターゲット指向部位に存在しない場合よりも、より大きな割合で生物活性を示す場合に、前記剤の診断または治療のための物質。

2. 前記物質の量が100mg以下である、請求項1記載の診断または治療物質。

3. 前記物質の量が増加した量が10から30mgである、請求項1記載の診断または治療物質。

4. 前記剤がポリマーを含む、請求項1記載の診断または治療物質。

5. 前記剤が繊維状である、請求項4記載の診断または治療物質。

6. 前記剤が非繊維状である、請求項4記載の診断または治療物質。

7. 前記剤がポリマーがポリペプチド、多糖類およびそれらの混合物の群から選択される、請求項4記載の診断または治療物質。

8. 前記剤がポリマーがポリリン酸およびポリリン酸混合物の群から選択される、請求項4記載の診断または治療物質。

9. 前記剤がポリリン酸またはリン酸を含む、請求項4記載の診断または治療物質。

10. 前記ターゲット指向部位がもたらすは作用に存在するC3の位置または

20. 前記物質がヘリゲンである、請求項1記載の診断または治療物質。

21. 前記物質がキレートまたはキレート誘導体である、請求項14記載の診断または治療物質。

22. 前記物質がN-オキシタリニールドエステルである、請求項14記載の診断または治療物質。

23. 前記剤が粒子を含む、請求項1記載の診断または治療物質。

24. 前記剤が前記粒子を前記剤に結合するための官能基を含む、請求項23記載の診断または治療物質。

25. 前記剤が有孔の粒子、無孔の粒子、およびそれらの混合物の群から選択される、請求項23記載の診断または治療物質。

26. 前記剤がラテックスを含む、請求項23記載の診断または治療物質。

27. 前記剤が炭を含む、請求項23記載の診断または治療物質。

28. 前記物質を1mg/ml以下の濃度を含むラット血液に37度で2時間さらす場合、前記物質が前記物質の1倍以下に37度以下の温度でインキュベーションした後に前記ターゲット指向部位が前記物質に結合している、多数のターゲット指向部位をさらに含む、請求項27記載の診断または治療物質。

29. 0.1g/ml以下の濃度中の前記物質の0.01-1.0mg/mlの混合物が、前記物質を前記溶液に加え、37度でインキュベーションした場合、インキュベーションの時間の24時間内に凝集または沈殿しない、請求項27記載

診断に結合できる、請求項1記載の診断または治療物質。

31. 前記ターゲット指向部位が酸素化を含む、請求項1記載の診断または治療物質。

32. 前記薬用化合物がアセトリン、フェンブ、メチルグルチン、グルコース、アミノ酸（グルコースの合成前駆体の誘導体）、およびそれらの誘導体および混合物の群から選択される、請求項1記載の診断または治療物質。

33. 前記薬用化合物が分子重さが20から40kDを有する、請求項1記載の診断または治療物質。

34. 前記剤が前記剤を前記剤に結合するための官能基を含む、請求項4記載の診断または治療物質。

35. 前記物質がアミノ基またはアミノ基誘導体である、請求項14記載の診断または治療物質。

36. 前記物質がカルボキシル基またはカルボキシル基誘導体である、請求項14記載の診断または治療物質。

37. 前記物質がカルボキシル基またはカルボキシル基誘導体である、請求項14記載の診断または治療物質。

38. 前記物質がチオール基またはチオール基誘導体である、請求項14記載の診断または治療物質。

39. 前記物質が芳香族基または芳香族基誘導体である、請求項14記載の診断または治療物質。

の診断または治療物質。

30. 0.1g/ml以下の濃度中の前記物質の0.01-1.0mg/mlの混合物が、前記物質を前記溶液に加え、37度以下の温度でインキュベーションした場合、インキュベーションの時間の24時間内に凝集または沈殿しない、請求項27記載の診断または治療物質。

31. 前記剤が粒子を含む、請求項23記載の診断または治療物質。

32. 前記剤が前記粒子を前記剤に結合するための官能基を含む、請求項23記載の診断または治療物質。

33. 前記剤が有孔の粒子、無孔の粒子、およびそれらの混合物の群から選択される、請求項23記載の診断または治療物質。

34. 前記剤がラテックスを含む、請求項23記載の診断または治療物質。

35. 前記剤が炭を含む、請求項23記載の診断または治療物質。

36. 前記物質がカルボキシル基またはカルボキシル基誘導体である、請求項14記載の診断または治療物質。

37. 前記物質がカルボキシル基またはカルボキシル基誘導体である、請求項14記載の診断または治療物質。

38. 前記物質がチオール基またはチオール基誘導体である、請求項14記載の診断または治療物質。

39. 前記物質が芳香族基または芳香族基誘導体である、請求項14記載の診断または治療物質。

40、前記生物活性のある成分が放射性同位元素を含む、請求項39記載の診断または治療物質。

41、前記放射性同位元素がアルファまたはベータ線放射体である、請求項40記載の診断または治療物質。

42、前記放射性同位元素が $^{111}\text{In}$ 、および $^{90}\text{Y}$ の中から選択される、請求項40記載の診断または治療物質。

43、前記剤が経管経性酸化剤を含む、請求項1記載の診断または治療物質。

44、前記剤がペプチドを含む、請求項1記載の診断または治療物質。

45、前記抗体の重が $100\text{nm}$ 以下である、請求項1記載の診断または治療物質。

46、前記抗体の前記未和した重が $10\sim30\text{nm}$ である、請求項1記載の診断または治療物質。

47、前記物質を前記動物に前記動物の $1\text{kg}$ の体重に付き $1\text{mg}$ の用量で腹腔内投与する場合、リンパ系組織の $1\text{g}$ に付き前記物質の注射された量の少なくとも $50\%$ がリンパ系に濃縮するように前記ターゲット指向部位が前記抗体に分布されている多くのターゲット指向部位をさらに含む、請求項1記載の診断または治療物質。

48、前記物質を $1\text{mM}$ ナトリウムを含むラットの血液に $37^\circ\text{C}$ で2時間さらす場合、前記物質が吸収されるタンパク質の $80\%$ 以上がC3 $\alpha$ 、または自然に存在するその変異型であるように、前記ターゲット指向部位が前記動物

58、物質がターゲット指向部位を含む宿主をきみ、それによって前記抗体が前記ターゲット指向部位が存在しない場合よりも、より大きな割合で動物のリンパ系に濃縮する、動物の診断または治療のための物質。

59、前記物質の重が $100\text{nm}$ 以下である、請求項58記載の診断または治療物質。

60、前記物質の未和した重が $10\sim30\text{nm}$ である、請求項58記載の診断または治療物質。

61、前記物質を前記動物に前記動物の $1\text{kg}$ の体重に付き $1\text{mg}$ の用量で腹腔内投与する場合、リンパ系組織の $1\text{g}$ に付き前記物質の注射された量の少なくとも $50\%$ がリンパ系に濃縮するように前記ターゲット指向部位が前記抗体に分布されている多くのターゲット指向部位をさらに含む、請求項58記載の物質。

62、前記物質を $1\text{mM}$ ナトリウムを含むラットの血液の血漿に $37^\circ\text{C}$ で2時間さらす場合、前記物質が吸収されるタンパク質の $80\%$ 以上がC3 $\alpha$ 、または自然に存在するその変異型であるように、前記ターゲット指向部位が前記物質に分布されている多数のターゲット指向部位をさらに含む、請求項58記載の物質。

63、 $1\text{mM}$ ナトリウムを含むラットの血液に $37^\circ\text{C}$ で2時間さらされる場合、前記物質が血漿の血漿タンパク質においてその血漿の $50\%$ 以下を吸収するように、前記ターゲット指向部位が前記物質に分布されている多数のターゲット指向部位をさらに含む、請求項58記載の物質。

64、前記物質を $1\text{mM}$ ナトリウムを含むラットの血液に $37^\circ\text{C}$ で2時間さらす場合、前記物質が吸収されるタンパク質の $80\%$ 以上がC3 $\alpha$ 、または

質に分布されている多数のターゲット指向部位をさらに含む、請求項1記載の診断または治療物質。

49、 $1\text{mM}$ ナトリウムを含むラットの血液に $37^\circ\text{C}$ で2時間さらされる場合、前記物質が血漿の血漿タンパク質においてその血漿の $50\%$ 以下を吸収するように、前記ターゲット指向部位が前記物質に分布されている多数のターゲット指向部位をさらに含む、請求項1記載の診断または治療物質。

50、前記物質を $1\text{mM}$ ナトリウムを含むラットの血液に $37^\circ\text{C}$ で2時間さらす場合、前記物質が吸収されるタンパク質の $80\%$ 以上がC3 $\alpha$ 、または自然に存在するその変異型であり、前記物質が血漿の血漿タンパク質においてその血漿の $50\%$ 以下を吸収するように、前記ターゲット指向部位が前記物質に分布されている多数のターゲット指向部位をさらに含む、請求項1記載の物質。

51、ターゲット指向部位を含む宿主および病を供給し、前記剤を前記抗体に濃縮させることを含む、診断または治療物質を調整する方法。

52、前記抗体がオリマーである、請求項51記載の方法。

53、前記抗体が抗体である、請求項51記載の方法。

54、前記剤が放射性化合物である、請求項51記載の方法。

55、前記剤が造影剤である、請求項51記載の方法。

56、前記剤が糖鎖の分子である、請求項51記載の方法。

57、請求項1記載の診断または治療物質および患者に与えられる化合物を含む、最終組成物。

自然に存在するその変異型であり、前記物質が血漿の血漿タンパク質においてその血漿の $50\%$ 以下を吸収するように、前記ターゲット指向部位が前記物質に分布されている多数のターゲット指向部位をさらに含む、請求項58記載の物質。

明鑑堂

## リンパ組織への固形輸送システム

本発明は、関心のある領域（たとえばリンパ系）へ診断剤および治療剤を輸送するための送達装置または治療装置に関する。

透明的寶座

[illegible]

リンパ系の構造は、リンパ管を通して定期的に再生化される細胞物の輸送によりリンパ管への細胞輸送を可能にする。この経路は末梢リンパ節のリンパ管細胞はおよび細胞化に使用され、最近、デキストラン結合またはコロイド状の炭素粒子に結合した細胞輸送のための細胞輸送のモデルとして使用されている。

以前、灰水化物およびそれらの溶解体を含む調製物は、処理後（固態またはリンパ内）によりリンパ管へ輸送されていた。リンパ系に再吸収された調製物

る高物融合体の融解を促進するために、ターゲット結晶に対して融解活性を有する分子は、固体の成分としてしばしば使用される。炭素またはそれらの導出およびセサセプターリガンド（たとえば、カルボンまたはそれらの誘導体）はターゲット結晶構造に用いられる高融活性分子の通常の例である。

生物動態学の概念として食物のターゲット理論は、通常、餌が餌場の生物動態または生体分布に与える影響を与えてはならないという仮定に基づいている。しかしながら、いくつかの例は食餌または餌場組成成分と相互作用可能であり、餌場の生体分布と食物連鎖全体の生体分布の間に顕著な変化を生じる。

高純度自体がターゲット組織に蓄積された場合、剤の作用は組織とその付着または組み込みの方法に依存する。

リンパ系において、解離した物質の大部分はマクロファージの細胞が取り込み、およびコロイドの群（たとえばリボザン、アルコール、脂質、ホスホリル、デキストラン、リボソーム）について捕獲される。これらの細胞はマクロファージまたは肥満細胞以外のリンパ組織にはほとんどみ見出されず、リンパ管によるそれらの運搬は途切であった。脂肪の貯蔵が肝臓、脾臓、腎臓、骨髄および他の器官においては通常の物質の運搬を引き受けている。

### 发明的要件

一般に、本発明は、経路可変かまたは経路平均に（たとえば治療上）感応である例（例えばターゲット細胞周辺に在るものか、または遊動している細胞に遊動されているか）または両方に在るものか、それによって、ターゲット細胞周辺に存在しない場合よりも、より大きな感応性動物のシステム、たとえばサブドメインに書留する）をさみ、たとえば、免疫または呼吸器病、たとえばびびり、糖尿病、たとえばマウスまたはラット、またはウサギまたはモトの診断または治療のために

好ましい実態標準において、物質、分子または粒子の径は100nm以下である。さらに好ましくは、物質の径はたとえば水化した種が10〜30nmである。

新しい労働制度において、労務はモノ（たとえば、点検機または検査直機

の存在は、動物体の面に依存する。たとえば、コイロイドはリンパ管細胞によりリンパ管からほぼ直接露出するが、いくつかのポリマの動物体（たとえばタコ）は遠く離れた体内にリンパ管を介してリンパ管と密接に接する。異なる動物の、多くの近縁の動物種の動物体の面からリンパ管はリンパ管からよりあるいはより遠く離れた体内に位置する。ポリマの動物体はリンパ系による、いくつかの例を示すが、リンパ管細胞におけるそれらの分布の不均一性、それらをターゲティングの異なる細胞と密接に接触するより望ましいものではない。したがって、これらの動物種は、生物の表面に位置するより表面細胞に位置するリンパ管の存在はより有用であるが、概してより正確に位置するリンパ管は有用ではないであろう。

[illegible]

試料(ママー)を含む。ホリママーはホリマバブナド、多量およびそれらの共置合体の  
群から選択される。ホリママーは、ホリマシン、たとえばホリマシン共置合物を含  
む。ホリママーは、ホリマシニコシル化合物ホリママーまたは天然のホリママーを含む。  
ホリママーはホリマシンまたはシンまたは類質を含む。

好ましい実施態様において、ターゲット指向部位はC3または自然に存在するC3の金属塩またはC3の断片に結合でき、たとえばターゲット指向部位はポリビニルアルコール、グリセロール、および核酸置換分子（たとえば、システインを含む）。

好ましい実地効果において、ターゲット指向度は炭水化物を含む。

グルコン、グルコース、フィコル（スクロースの合成ポリマーの商標名）およびそれらの誘導体および断片体の如から選択され、炭水化物は分子量1~2000の範囲のものに限定される。

[illegible]

好ましい食品源において、産卵は精子を含む。国産は精子の凝集体を含む。  
産卵はコロイドを含む。国産はコロイド状精子を含む。精子は精子を側に連結する  
官能基を含む。精子は有鞭の精子を含む。精子は無鞭の精子を含む。精子は有鞭  
の精子の凝集体を含む。精子は無鞭の精子の凝集体を含む。精子はテラックス  
を含む。精子は風を含む。精子は糖化液を含む。精子はシリコンを含む。精子は  
放射性同位元素、たとえば、インジウム、テラセウム、ヨウ素、バリウムのう  
ちのどれかを含む。そして精子は、卵に形成。

解ましい実施例において、剤は結性固溶、たとえば半結性または固溶結性固溶を含む。結性固溶は、たとえば糖化糖またはフェライト、ガドリニウム、マ

シアンおよびスフロシヤムの群から選択される。酒は安定な同位元素。たとえば、揮発性化合物の特性を有する。リン、チタコンおよびトリウム、の群から選択される同位元素を含む。酒は、生物活性の形成形成、または放射性同位元素を含む。たとえばアルファまたはベータ崩壊射線。たとえば、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、および $\gamma$ の群から選択された放射性同位元素を含む。酒は超酸性の酸酸を含む。酒はベータ粒子または電子を含む。酒は金属、半金属、窒素、および/または酸または酸塩基である。

野ましい凶犯連続において、凶犯の数は100%未満である。さらに野ましい凶犯、野犯連続、たとえば本犯した者は、100%未満である。

例えば太陽電池において、光線または光子の物質は、物質を動物（たとえばラットまたはマウス）に動物の1gの体積につき1mgの用量で筋肉内に注射する場合、ラット組織の1gに対して物質の注射された用量の少なくとも5%がラット内に蓄積するように、ターゲット指向部位が組織に分布されている。多量のターゲット指向部位を含む。

肝まじい実験動物において、肝臓または血液の物質は、物質を1%程度のタンパク質ナトリウムを含むラット血液の血清に37度で2時間さらす場合、物質に吸着されるタンパク質の割合は1以上、0.3または1未満に存在するその実定数であるように、ターゲット指向部位が物質に分布されている、多数のターゲット指向部位を含む。

好ましい実験条件において、試験または成膜の物質は、100%のタムシ種ナトリウムを含むタットの油質に於て2時間さらす場合、物質が、成膜の油質タンパク質において、その重量の約90%以下を吸収するように、ターゲット指向性物質が物質に分布されている。多数のターゲット指向単位を含む。

付ましい文書等提供により、診断または治療の物質は、物質を主原料のタニシドナリウムを含むラットの血漿に37度で2時間さらす場合、物質に吸収されるタンパク質の80%以上を占め、このタンパク質は血漿中に存在するその主要成分であり、物質が血漿の主要タンパク質において、その位置の30%以下を吸収するように同定ターゲット建築単位が物質に結合されている、多数のターゲット阻害剤品を含む。

物質を動物に供与、たとえば吸収、たとえば、腸管内に注射することを含む。

好ましい実態把握において、物質の存在、化学組成、温度適用の範囲、放射線照射、熱安定性、免疫反応性の群から選択される。

他の思想において、本家明は、本家明の診断または治療の物質を供給すること、  
 動物に診断または治療の物質を投与すること、および診断または治療の物質の分  
 布を決定するために動物を調製化することを含む期間共同治療を受ける方法を含む。

好ましい実験条件において、炭素化は鉄酸または塩化鉄の物質を関与した数1、2、7、15、30、37、または45分、またはそれ以上の自熱の後、行われ

8. 造の修得において、本智明は、本智明の法断または捨断の物質を供給しをして、法断または捨断の物質を動物に投与。たとえは眞管内に注射。することによって能を。たとえは動物。たとえは魚。爬虫。または哺乳動物。たとえはげっ歯類。なとえはワットまたはマウス。またはウサギ。またはモトのランパ属。たとえはランパ属へ輸送する方法を考む。

他の意見において、本発明は、本発明の診断または治療の物質を供給し上記診断または治療の物質を動物に投与、たとえば経胃内投与することを含み、動物、たとえば人、爬虫類または哺乳動物、たとえばげっ歯類、たとえばマウスまたは

他の費経において、本会館は、本会館の建設または会館の増築を目的とするもの

法則または物質の物質を動物に授け、たとえば腸管内に注射すること、そして診断または物質の物質の分布を決定するかまたは検出することを含み、動物、たとえば鳥、爬虫類、または哺乳動物、たとえば、げっ歯類、たとえばラットまたはマウス、またはウサギ、またはヒトにおける免疫反応を測定する方法を含む。

他の理想において、本見解は、動物の健康または治療のための物質（たとえば、薬）を特徴とし、物質がターゲット指向部位を含む液体を含む。それによって、ターゲット指向部位が存在しない場合よりも、液体がより大きな割合の動物のリンパ系に吸収される。

初ましい実験態様において、物質は、物質を前記動物に食物の1kgの体重に付き1mgの割合で飼育料とする場合、リン酸塩組成の1gに付き前記物質の5

[illegible]

他の想像において、本発明は、ターゲット部位（たとえば炭水化物）を含む細胞膜全体に、所定温度と連結し、無ターゲット部同部位と連結することを意図する。また、他の想像を要する手段を想像する。

他の懸液において、本発明は、本発明の薬液または治療の物質を含む薬剤組成物および基子上許容される化合物（たとえば賦形剤）を投与とする。

胎の形態において、本発明は、本発明の胚嚢または胎盤の物質を供給し、動物たとえばげっ歯類または哺乳動物、たとえばげっ歯類、胎たとえばマウスまたはラット、またはウサギまたはヒトに胚嚢または胎盤の物質を供給し、たとえば注射、たとえば腹腔内注射し、そして動物における胚嚢または胎盤の物質の分布を測定または検出することから成る。組織または臓器、または消化管系、たとえば胃小腸またはゲリビウムを供給し、たとえば胚嚢または胎盤の物質を供給し、たとえば

好ましい状態を得るために、分析の測定または抽出はガンマシンチゲラフー  
フォトンエミッション断層撮影法、線量具断層法、線量測定法、線量測定機  
法により行われる。

他の諸国において、本発明はリン系肥料の障害または疾患を有する動物、たとえば、農家畜、哺乳動物、たとえばげっ歯類、たとえばマウスまたはラット、またはウサギ、またはその他の動物に対する有効な動物として、出願の地盤または出願の

[illegible]

加温“溶融”性、固形込み可溶性、たとえば例に適用可能なまたは別を並べたまたは保持可能な高分子、たとえばポリマーまたはコロイド状態粒子を登録し、ステップで適用可能な場合または他の用途がある。

用語「炭水化物」は、(A)炭水化合物、すなわち、 $C(H_2O)_n$  により表わされる物質である。その2つは、それぞれ、1単位及び2単位を以て結合した(C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)を基本化合物である。(B)とは糖類の類、たとえばデキストリン、すなわち、炭水化合物（たとえば、乳糖、麦芽糖、オリゴ糖類、多糖類）の1以上の任意の置換基、環素、または結合点に関する修飾、還元、縮合、脱水、加水分解、脱水、重合、転位、また他の物理的および化学的作用によるものである。そして天竺の砂糖、炭水化合物、化学変化した化合物および生じる非炭水化合物、加水分解、また他、重合、転位、または他の修飾により生成する非炭水化合物、すして(C)は、または(B)の置換基または上記の落

用語「グラフト」は、共育結合、非共育結合の会合、または共育結合および非共育結合の総称を意味する。

別語「コア」はターゲットの内部位置または領域 (core) を除外した組織の内部 (たとえば、分子、粒子、ミクロソーム、マイクログルセル、小胞またはそれらの組み合わせ) を意味する。

用は「広水化合物グラフ」が主で、ターゲット指向薬品を形成する炭水化合物分子に連結した。たとえばグラフした、コアを含む任意の型体を意味する。

「水」とは、輸送可能な水、たとえば、診断の剤（すなわち、診断方法に有用な物質）たとえば触媒性糖質、常磁性物質、造影性物質および阻害性物質）および生物活性の糖質、たとえば、免疫の刺激を意味する。

用語「保護された図柄」は、型体が授与される動物の組織またはタンパク質との相互作用からガラクトース水酸化分子により、それへ運搬される、コアを調を

用語「ターゲット物質」は、広義化物を含まぬおよび／またはC3（細胞の脂質の成分）または自然に存在するC3の断片または変異型に結合できる細胞上の部位を要する。

用語「生物活性」は、生物系に影響を及ぼすことができる物質を意味し、たとえば、抗酸剤および無機化合物、有機化合物を含む。

ターゲツト指向型で、打撃もしくは多数のターゲツト指向型で、たとえばゴキウと互相作用で異なる側面の収束を達成したものは収束点を食む成分となり、たとえばゴキウが収束点自体は、ランダム型への誘引作用となり、また収束点の効率的な達成を可能にするものと見做されてゐる。理論に拘束されるわけではなく、本質的、たゞたゞ収束点自体は化学的だ（たとえばデキストランダクト）で、ゴキウ一対ゴキウの相互作用がターゲツト指向型ではない。おまけ質問にお答えしますと、たとえば、ランダム型について容認に収束されるようである。その作用は従来の非協調型を可能にし、ランダム型に収束する環境内に入り知能を生じる。

サンパ菌において冠膜皺縮を引き受けると思われる有機水化物は、それら冠膜皺縮に耐性に対して規制性を有せず、それら有膜皺縮内飽和の後、サンパ菌に顕著な塩を蓄積するかもしれない。蓄積しないかもしれない。しかしながら、それらはサンパ菌において冠膜皺縮を引き受ける有機物のアグロゲーションを形成する。塩基に結合するのではないが、恐らくそれらは自然に

チロファージの存在する領域に産生するポリマーおよびコロイド状の膜の形成、およびリン脂質膜。特にリン脂質への結合剤および生物活性のある膜または脂質膜の形成。また、膜の形成のためのこれらの形成の原理を学ぶ。

本発明の他の特徴および利点は下記の好ましい実施態様および特許の請求の記載から明らかであろう。

耳聾在少陽

映画を始めに数半に説明する。この特許の仕組はカラーで仕上げられた少なくとも1枚の写真を含んでいる。カラー写真を示すこの特許のコピーは警察と犯罪捜査の支払いにより、特許商館により提供される。

## 594

図1より分れば、好きな気水乳物ダラフト関係の構造の2つの相関図。

図2は、ポリマーを主成分とする、炭水化物グラフト凝集を調整するための3つの基本的方法の概である。

図3は、陰イオン成分とする、炭水化物グラフト細体を調整するための3つの基本的反応の概略である。

図4 a-cは、大腸菌2に高い阻害された阻害物を用いて、ラットおよびマウスに与えられた薬剤の阻害効果を示す。

図4. およびちをば、大蔵例8（ボリマー）および13（種子）に使い加減

図8は、大連湾内に採り割製された割製物の見解注釈（左の欄）と、割製注釈

図7は、実測例7に採いた測型されたサンパ節前線における低気測型物の最小分画の幅員(幅大・8.0 cm)である。

図8 a および b は、実測例13に採いた測型されたサンパ節前線の3.7 cm幅に取られた4位子主成分とする測型物(図8 a 参照)と、実測例7に採いた測型された測型の2.4位子前線に同じ測型に取られたゼリマーを主成分とする測型物(図8 b 参照)のサンパ節前線の同じ測型に採れた比較測型の図(図大・4.0 cm)である。

可変するその断片または C の炭素原子との配位化合物の増進作用は、本発明の課題および所望物質の合成経路において有用な役割を果たしているであろう。したがって、C および C 発生する C の断片または炭素原子と反応作用可能な、たとえば陰陽または金属錯体形成炭素化合物の物質は、本発明のブレイク・through 部分によって使用される。したがって、この発明において用いられるアプローチは、炭素配位成分を用いる輸送によりターゲットとされる、通常に見られる輸送システムと異なる。

この発明の剤の剤性はリシン基への基質内因性変換体の効率的なターゲット指向輸送を可能にする親本化合物（ターゲット部位を形成する）によりグラフ化されている。親本化合物グラフ化された剤の剤性は、好ましくは脂溶性（たとえば、空間的に）された変換体においてリシン基へ広範囲の誘導および/または内因的の到達のために設計されている。

凝体の内部は澱粉および／または治癒剤を保持する分子またはコロイド状粒子の運動を含む。その運動機能に加えて、ターゲット腔内凝結は、血液中の細胞表面タンパク質およびオプゾニン作用タンパク質との相互作用に対して凝体の内部を保護する。

本発明の診断の物質または生物活性のある物質または血液の物質は、経口摂取をダラフト、たとえば過剰または過剰込むことにより形成される高分子、たとえばポリマー、または数種の重合体および組成物を含む。したがって、本発明の診断の物質および生物活性のある物質または血液の物質は、リンパ組織の診断または/および治療のために腫瘍内またはの液リンパ管へ直接投与される。

本発明は、リンパ系疾患および腫瘍（たとえば癌のリンパ転移、リンパ腫、リンパ管腫形成等）の診断、治療および予防のために、上記診断の監視のために、リンパ系の構造および機能の研究のために、免疫測定または免疫化のために、そして治療的監視のために有用である。

本発明は、診断剤および生物活性のある剤または阻害剤のリン脂質膜への輸送のためにそれらを好適にする生物学的特性を示す可溶性ポリマーまたはコロイド状の集合体（調剤物）の調剤内符号に基づく、診断物質および生物活性のある物質または阻害物質を提示する。本発明は、調剤内符号の後、リン脂質膜、特に

朝うぶおよび夕うぶは、実施例8に記した調整されたインジウム酸、カーボンX添加の調製物の乾燥法に24時間後、カートの全身シンチグラム、それぞれ図面および断面の写像である。そして

図10aおよび10bは、文庫刊本に採り複製された複製物の校対24時間後それぞれ、減点された複製（ウサギ）と増点（ラット）を有する動物のイラストの

● 2015 年 12 月 1 日

腸管内投与の後、血液中を循環している高分子のフラクティオンは内皮を通して腸腔空間に移入する。腸腔空間に維持されない場合、血漿タンパク質では自然に起こるように、高分子はリンパ系により排出され一連のリンパ節を通して血液に戻される。

明細品分子およびコピロイド軟粒子は主に肝臓、脾臓および骨髄の食細胞に吸収・過剰蓄積される。この過程はオプゾニン作用（すなわち、ポリマー分子または軟粒子の血漿タンパク質との結合）により、しばしば促進される。多くの可溶性ポリマーおよびコピロイドは、これらの性質により肝臓から脾臓に（多くの場合肝臓内）順に蓄積される。結晶の溶解後の後、同じポリマーおよびコピロイドは、血漿中により速く肝臓の結晶と比べて脾臓に蓄積することには能力を欠いている。結晶、懸濁液、および結晶の溶解したポリマーはすべて肝臓に蓄積する。

さらに、肝臓、脾臓および他の臓器における食作用により生じる無酸素血液のポリアラランスは、これらのポリマーおよび粒子が臓器内腔前後開動空間に到達するための充分な期間を与えない。対照的に、腸的または腸管内腔との後、蓄積

リシンバ財團は、既述（たとえば、今般を畫むに至りリシンバ族の存否する領域）を既述（たとえば、主によりリシンバ族の存否する領域）を、並びマクロラファの存否する領域によりしばしば区別されるリシンバ族を含む、明確な邊境の精確な裏から成る。リシンバ族の精確な邊境は既述により裏づけられ、初級邊境において精確により邊境的な決定に裏づけられる。したがって、上記精確邊境のひ



異外および新表裏同タンパク質に結合している炭水化物を含む。新表裏面および新表タンパク質の特性は結果として完全に確認されていないので(表4)糖鎖分子の異成分との異りや同一性という最近の発見により明らかにされたように)即ちのいくつかの炭水化物は、実際にタンパク質に結合したままに置し得る。いかなるメカニズムによらずに、タンパク質と炭水化物の結合は、タンパク質の存在は疑念なく、

[illegible]

群の炭水化物は本発明に使用できる。群1、2および4の炭水化物はあまり好ましくない。

植物の炭水化物の運送は、炭水化物がリン酸へのホスホリ化の遊離物質および生物活性のある物質または植物の代謝の中間体であるターシャールアルコールなどの存在によって行われることが知られている。たとえば、植物の根から葉へは、炭水化物の大部分はに酸化の方法により加水された遊離物質または植物由来の糖にのみ、炭素源として運ばれる。炭水化物は、根から葉へに植物に結合した糖ラクトンに結合するホスホリ化の存在によって付着した炭水化物ラクトンに結合した  $m\text{-glucose}$  の糖原の形で送られた場合、少なくともひとつのリン酸にリン酸基が糖ラクトンに付着した状態で、または月曜日のように、つまりは  $10\%$  以上の（遊離物質および生物活性のある物質）の存在下で。

この発明の好ましい炭水化物(たとえばデキストラン)はセサデザン一置換可能な基、直鎖セサデザン置換可能な環状および非環状性基を含んでなる。また、炭水化物は3置分(結晶の3置分)以外の無置換および置換シタンタ糖に、異性体間に結合してなる。セサデザン置換可能な炭水化物分子はサンパ環における炭水化物グアノト環体の置換を引き受けるが、それらとそれら自身、置換内投後の、サンパ環に置換不能基置換することもあるし、しないこともある。

原因により断れるものではないが、この発現の炭水化合物グラフト（たとえばチキストラングラフト）ポリマーおよびコポリド状態は、肝臓および骨髄における糖鎖を認識するが、リン脂質の存在のある細胞より容易に認識される。この性質により、効果的な免疫反応性が可能になる。リン脂質における糖鎖内蔵された細胞の反応性もまた、

炭水化合物分、特にオリゴ糖および多糖類およびそれらの縮合物は、空想的な球状モデルと見なされる。なるもの、それらは実際のところより物理的な無数の小さな球状分子と分子の分岐のそれらとを結合を結ぶことによって、内部の穴の空間に満たれ、多くの鎖のオリゴマー-炭水化合物または縮合物分子を結合した構造とする。最も一般的なものは、 $10^3$  から  $10^4$  のサイズのオリゴマー-炭水化合物分子とオリゴマー-炭水化合物分子の縮合物とを結合したものである。このオリゴ糖分子の縮合物は、 $10^3$  から  $10^4$  のサイズのオリゴ糖分子の縮合物と見なされる。

好ましい親水化物質の例は、デキストランおよびその合成置換体、デンプンおよびその置換体、ポリグリコシル化合物ポリマーおよびアミノポリマーを含む。他の親水化物質、それらの誘導体および他の二重結合分子もまた本発明の親水の成分として用いられる。さらに、2以上の異なる親水化物質を同じ親水に付着させ、その作用を改善させる。

初稿の完成

この発明の図体の可能な成分と構造の調節の多様性を考慮して、我々はこの発明の図体の生物学的特性のために重要な構造的成分に重点を当てて、図体の合成の一般的方法をここに開示する。いくつかの図体の合成の詳細は実施例に示されている。

ポリマーを主成分とする固体および液体を主成分とする固体を合成する好ましい方法は、あるコアに関して、連結される配水配物の数とサイズが(1)コアの最大空間的伝達を可能にし、そして(2)適切な固体サイズおよび期の分子に対して固体の充分な収束力を提供するのを最優先にするという必要條件に焦点を当てていて、

さらに、図表 1—71 例の付ましいポリマーを主成分とする固相の接合の必要  
条件は、固相化合物が固相中の 71 例の接合への水分子の拡散を可能にすること  
である。

したがって、炭水化物分子の量とサイズが空間的保護の程度と直接関係しているにもかかわらず、炭水化物でコアを遮蔽負荷することは、それが際の結合に使用できるコアの面積を制約するので望ましくない。この矛盾を克服するために、分岐したポリマー-コアまたはラウチックスを固体のコア分子の代わりに用いる。

オリザニンを成分とする「可溶性」肥体の合成

本発明のポリマーを主成分とする組成物、好ましくは、次の方法により調製される。

- (1) 反応物をオリマー分子に反応、たとえばグラフトする。
- (2) 反応物と含有の可溶性生成物（たとえばモノマー）を共重合する。そして
- (3) 固相のオリマーの残存材料またはゲルを分解する（図3参照）。3方法は相互に生成物を生じる後置の段階を含む。

この発明の例は、オキマーコアに炭水化物分子の無作為グラフトに基づいてい  
る。なぜなら、それは高純度炭素の白金に最も便利な方法だからである。炭水化  
物分子は、たとえばコポリマーの連続された官能基に炭水化物を付着させるた  
めにオリゴ糖の末端基を用いて、たとえば1点炭素により付着される。異なる  
オリゴ糖のすなわち1点炭素と2点炭素（炭素）と3点炭素を異なること

により、高剛性型型物の望ましい構造が得られる。

実験例は、西ゴポリマーに炭水化物分子の付着前または後には付着できることを示している。選択的付着性を用いる場合、炭素の結晶は実質的に同じであるとしても、望ましくない側面物が形成されることもある。たとえば、炭水化物（たとえばデキストラン）の後、脂肪酸（たとえばポリシリシシ）へのDTPA炭化炭素物の付着は、エステル結合の形成によりデキストラン分子へのDTPAの結合を生じる。

生化学的現象を、たとえば特殊なスぺーサー分子を用いて膜への側の結合（たとえばコアポリマー分子へのスぺーサー分子の付着）も行うことができる。膜の生体機能を改善するためには、容易に分解できる化学結合を膜材料中に導入できる。スぺーサー分子は分解可能な結合も含み、したがって膜からの制御された物質の脱離のシステムを形成する。

位子と主成分(コロイド状)とする関係の色

この発明の粒子を主成分とする固形は、好ましくは、次の3方法により調製される。  
 (1) 以水化合物を微粒子に通じ、たとえばゾラ化する。  
 (2) 以水化合物の粒子を、  
 ところでコロイド状粒子を形成する（たとえば、無機粒子に閉じ込む）。そして、  
 以水化合物含有陽性性生成物からコロイド状粒子を形成する（図3参照）。第1の  
 方法は、有数の粒子を主成分とする固形の調製に好ましい。第2の方法は無機粒子  
 を主成分とする固形を調製するために好ましい。第3の方法は、せみ結晶性  
 の固形物に好ましい。

粒子を主成分とする膠体を含む媒質に浸す方法は、グラフトされる官能基の分子の数を最大にするために拘束を当てる。粒子を主成分とする膠体において、空間的配達の量は特に重要である。なぜなら、コロイド状粒子は多くの血液グラフトを容易に吸収し、被覆面血液アラタシスと腫瘍および腎臓における粒子の蓄積を生じるからである。

試薬化学物質変化(たとえばアネキトラン安定化)コロイド形成のいくつかの方法が知られているが、それらの大部分は、それらの安定剤により粒子の衝突を抑制し、凝集を防止し、表面積を、合成の過程は、粒子形成の制御方法だけでなく、



系生物のいくつかの細胞にも存在していることを見出した。たとえば、デキストランの存在下で糖化酵素を生成させることにより、超酸性糖デキストラン型コロナイドの公算される方法は、リンパ組織へのこれらの粒子の顕著な浸透を阻止しない。しかしながら、高濃度のデキストラン、組織中の状態の存在下で、そして異なる条件下でのもの（文献[1]と文献[2]）は、浸透性グラフトしたポリマーのそれに類似の免疫反応を有する動物がデキストラン-コロナイド粒子の組織を浸透する。

## リンパ組織への炭水化物ガラクトシドの輸送

国体の定規運動学および流体力学

芽胞菌と鉄の炭水化合物フラクトオリゴ糖の共生体は癌細胞がラットおよびマウスに於ける「天然殺し手」である。抗癌研究におけるマギネティックドラフター本と多数の動物の研究により支持される。最近のジャーナルでは Pasquali et al. "Magnetic Drug Targeting, In Vivo Kinetics of Radiolabelled Magnetic Drug Carriers" Int. J. of Pharm., 1987, 40: 201-06に記載される。本州の研究成果文に採入されている不可逆的阻害剤で特に対応するタリアラシスで癌細胞中に侵入した。

海胆幼虫の産卵チアラランスは  $20 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 1 \text{mg}/\text{kg}$  の用量範囲内では完全に生卵一箇を産卵できることが見出された。用量  $0.5 \sim 1 \text{mg}/\text{kg}$  では完全な産卵率に達することにおけるチアラランス時間は、デキストラングラフトポリセリン(実例第13例)について2、6時間、デキストラングラフトポリセリン(実例第2例)について1、6時間、そしてデキストラングラフトポリセリン R H x - D P A (実例第8例)について2、2時間であることが見出された。

最終シンチングラフィーは、リンパ管の閉鎖後および大動脈傍のリンパ管において放射2-4時間後、ウサギにおいて産乳7-9)の時間後読取可能になることを示した。他の図はリンパ管に於いてより10時間後、そしてウサギにおいて12-24時間後充分な信号ノバックスグラウンドを得た。図4a (約腕動脈)はラットリンパ管の閉鎖後および大動脈傍のリンパ管を流すことを示す。

リン酸基の調整後の緩小分布は、図例7に従い調整されたフルオレsein 濃度および1n 輝度の照射の暴露時間24時間後、照射したリン酸基を紫外光顕微鏡およびオートラジオグラフィにより調べられた(図例7:7参照)。フルオレsein のかわりにコダミンに置換した細胞の照射は、細胞の増殖を抑制

図7に示すように、リンパ管形成の出現頻率およびオートラジオグラフィは、デキストラングラフトのポリシリシンの最も無害な部位がリンパ管の同様に位置する細胞、皮質および皮質下の血管網（たとえばマクロファージおよび/または肥満細胞）であることを示した。リンパ管により占拠された領域におけ

[illegible]

t. J. Pharm) .

とのついでに図1に「実測値1」を添付し、実測値1に50を加重した値と第1期の実測値の差を、実測値2に50を加重した値と第2期の実測値の7/10を差とした第2期の実測値の偏差を比較した。この実測において、酸化触媒系の実測値を、ロードレジンと酸化剤の比率を酸化剤を倍増する7/10期に換算した。ロードレジンと酸化剤の比率を2/4の割合に2/4期に換算した。前掲片を添付および実光性の形で研究した。第8日は酸化触媒系の配置を示すリン「無酸素」の等号である。図8は、第8日は必ず5/10のようによりリン「無酸素」の間に酸化剤の量を増加させる。図8に必ず5/10の割合は、実測値1に50を加重した値と第2

す。図4-b（自閉方誤答）は3期性。縦高、および胸幅のリンパ管が、ラットの約50%前後において正常（無節）で見たことと一致する。図4-bおよびc（両方方始めのわずかの時期）は、横断のリンパ管は節が少いのがラットとウサギにおいて見られることである。他のリンパ管は正常な結節を有したが、その後の時期はほぼラットより節密度が低く、横断の節が全の場面にないでいる。右肺は放射状に縦断の縦断が非常に多いことを示した。肝臓、脾臓および膀胱の縦断は、それらの縦断における5倍、4倍、1.2倍あるにもかかわらず、類似の節性密度を示す。これらの結果における結論は、ラットおよびウサギにおけるリンパ管ラジアルに実質的に匹敵すると考えられる。両種はつくとも9から1-10日時間経過後に実質性で、両分率の速度の低いことを示した。

2次臨月および13に良い調製された調製物を用いる他の実施（調製例3）もまた、おなじく、飲料性液体の生理活性を定量的に評価するために研究した（図5）におなじくである。最大の液体生理活性（13）での調製された大腸菌の増殖に認められた（異なる調製物について）結果1ダラムに付き平均2.0-5.0%増殖。そして、調製された塩化ナトリウム（調製例3）に付き3.0%までの増殖。他の7つのバリエーションは減収を示した。他の細菌は、調製物は液体は身体に与えてあった（10、Q1-10、2%増殖/ダラム調製）。調製例3もに貸与が異なる用途の飲料性液体を用いた実験は、生理活性の増進法活性を示している。最大の増進は液体量の1%に付いては増殖率 $\approx 5.0\%$ の増殖に認められ、認められた。

[illegible]

## リシバ属における授体の微小分析

ストラングラフト分子がランパで分解せずに30日以内に代謝されないことを示す。また、彼はローグリンS製造のポリマー-調節物の使用が腎臓の領域から主に離れた領域に蓄積されていた。この蓄積の経路については1980年1月、

リンパ節腫に検出される浸透物質および生体活性のある物質または脂質物質の概

下記に示すように、この発明の新法物質または生物活性のある物質または動物細胞を広範囲の種々の診断法および治療法の検定に適用する。この発明の新法物質の用途は、ランゲムの利用例の他の類似するものを示す他の適用例が、これがランゲムの反応（たとえばランゲム）に対して最新の診断方法（たとえば無菌共形細胞法およびランゲムチップ法）の検定および（ランゲム増殖法）に基づいている。ランゲム法は、本発明の検定法とランゲム（すなわち、検定時間と検定間隔とも）を短縮する。長い検定時間により、ランゲム法の使用のためにこれらの両方の検定を用いて、この発明の新法物質および生物活性のある物質、または動物細胞を用いて、薬物の検定を迅速に実施することが可能になる。

それらの長い滞在時間および細胞の空間への侵入により、炭水化物アラフト凝集は、さらに別のターゲット物質の分子（たとえば、抗体等）の測定にも効果的に用いられ、出来にさらされる後のターゲット組織または細胞への感物輸送を促進する。

## 11

この発明の例は樹脂類および生物活性のあるまたは発熱剤を含む。例は、コアに、好ましくは化学結合、置換形成、カプセルまたは高分子または繊維状複合体内に樹脂を提供する全ての方法により固体のコアに囲まされる。

例一の樹脂状粒子は粒子により運搬される樹脂の粒子数、樹脂のサイズにだけ依存し、大きな分子にはのち、小さな分子、たとえばキレート剤には樹脂と気

この発明の固体により認識される所分子のサイズの上限は固体のサイズそのものに依存し、無制限な固体の生体分子のための最適なサイズを越えてはならない。









加ませ、モンパ型における副反応の量を減少させる。

これらの方法は、それらの製造装置の物質のパラメーターを最適にするために使用される。

該々はこの発明の保護された装置物の毒性および不純性に關していかなる重大な問題も予想していない。たとえば、該々のモノマー装置物の合成のために用いられる化学物質は、基本的に生体分解可能であり、それらは結局、非発熱性状態で行われる。さらに、最終の装置物は、 $\gamma$ 照射およびオートクレーブにより滅菌される。

Figure 1a

Figure 1b

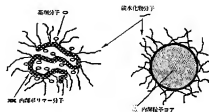


Figure 2

Figure 3

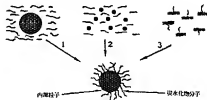


Figure 3a

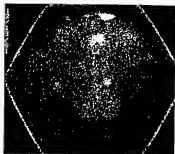


Figure 3b



Figure 3c



Figure 3d

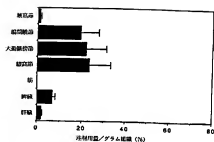


Figure 3b

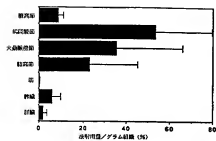


Figure 4



Figure 5



FIG. 8B



Figure 3a



Figure 3b



Figure 3c



Figure 3d



